

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-125079

(43)公開日 平成5年(1993)5月21日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 2	7019-4C		
// A 6 1 K 31/505	AAG			
	AAH			
	ABE	7252-4C		
	ABF			

審査請求 未請求 請求項の数1(全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-288571

(22)出願日 平成3年(1991)11月5日

(71)出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72)発明者 井上 誠

徳島県鳴門市大津町木津野字野神の越122-3

(72)発明者 稲井 正敏

徳島県板野郡土成町大字郡554番地の1

(72)発明者 友安 崇浩

徳島県鳴門市鳴門町高島字中島154番地
サンシテイ鳴門3号棟302

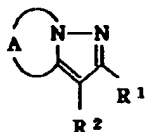
(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

最終頁に続く

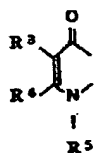
(54)【発明の名称】 ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

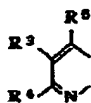
【構成】一般式



〔式中R¹は置換基として低級アルキル基を有することのある複素環基を、R²は水素原子又はハロゲン置換フェニル基を、Aは基



又は基



(R³及びR⁴は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はハロゲン原子を示すか或いは互いに結合して低級アルキレン基を形成し、R⁵は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基など、R⁶はヒドロキシ基又は低級アルキル

基を示す)で表わされるピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体。

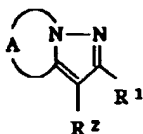
【効果】このピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体及びその塩は、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗アレルギー剤、解熱剤、鎮痛剤等の医薬品として有用である。

1

【特許請求の範囲】

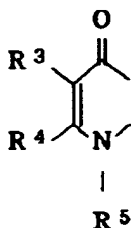
【請求項1】 一般式

【化1】



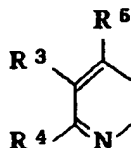
【式中R¹は置換基として低級アルキル基を有することのある複素環基を、R²は水素原子又はハロゲン置換フェニル基を、Aは基

【化2】



又は基

【化3】



(各基中R³及びR⁴は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はハロゲン原子を示すか或いは互いに結合して低級アルキレン基を形成し、R⁵は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は基-B-CO-Z(式中Bは低級アルキレン基を、Zはジ低級アルキルアミノ基、1-ピペリジニル基又は1-ピロリジニル基を示す。)を、R⁶はヒドロキシ基又は低級アルキル基をそれぞれ示す)を示す。但し、R²がハロゲン置換フェニル基の場合、R³はカルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基でないものとする。]で表わされるピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明のピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体は文献未載の新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は後記するように医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

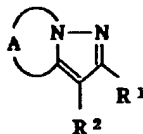
【0004】本発明によれば下記一般式(1)で表わされるピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体が提供さ

2

れる。

【0005】

【化4】

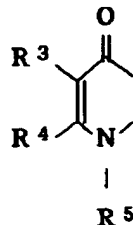


(1)

【0006】【式中R¹は置換基として低級アルキル基を有することのある複素環基を、R²は水素原子又はハロゲン置換フェニル基を、Aは基

【0007】

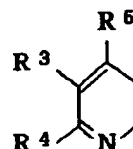
【化5】



20 【0008】又は基

【0009】

【化6】



【0010】(各基中R³及びR⁴は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はハロゲン原子を示すか或いは互いに結合して低級アルキレン基を形成し、R⁵は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は基-B-CO-Z(式中Bは低級アルキレン基を、Zはジ低級アルキルアミノ基、1-ピペリジニル基又は1-ピロリジニル基を示す。)を、R⁶はヒドロキシ基又は低級アルキル基をそれぞれ示す)を示す。但し、R²がハロゲン置換フェニル基の場合、R³はカルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基でないものとする。]上

40 記一般式(1)の各基としては、具体的にはそれぞれの次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0011】低級アルキル基を有することのある複素環基としては、例えば2-(1-メチル)ピロリル、2-ピロリル、2-チエニル、2-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-(2-メチル)ピリジル、2-ピラジニル基等の5員環又は6員環の複素環

基を例示できる。

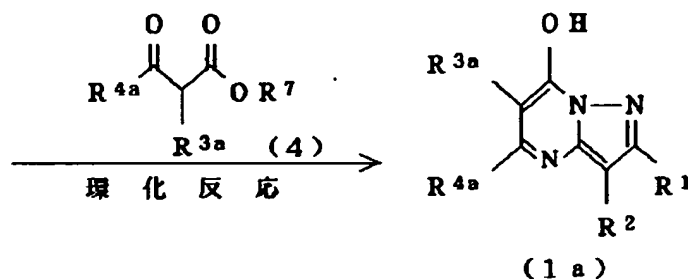
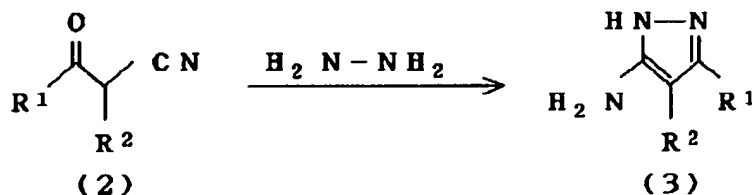
【0012】ハロゲン置換フェニル基としては、例えば4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロムフェニル、4-ヨードフェニル基等を例示できる。

【0013】シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

【0014】ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘptaフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

【0015】低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0016】低級アルキレン基としては、例えばメチレン*20
[反応工程式-1]



【0022】[式中R¹及びR²は前記に同じ。R^{3a}及びR^{4a}は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基又はハロゲン原子を示すか或いは互いに結合して低級アルキレン基を形成し、R⁷は低級アルキル基を示す。]上記反応工程式-1においてニトリル誘導体(2)とヒドラジンとの反応は、エタノール、プロパノール、イソアミルアルコール、酢酸、酢酸-ベンゼン、酢酸-トルエン、酢酸-キシレン等の不活性溶媒中、50℃〜溶媒の沸点程度の温度範囲で加熱処理することに※

*ン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン基等を例示できる。

【0017】ジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ基等を例示できる。

【0018】ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

【0019】上記一般式(1)で表わされる本発明のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体は、優れた抗炎症、抗リウマチ、抗アレルギー、解熱、鎮痛等の各種薬理作用を有しており、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗アレルギー剤、解熱剤、鎮痛剤等の医薬品として有用である。

【0020】本発明のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を下記反応工程式に示す。

【0021】

【化7】

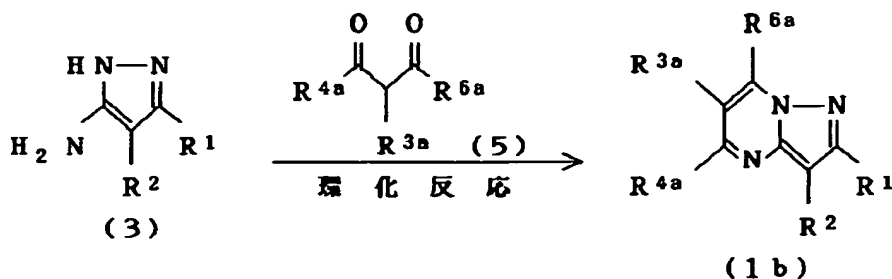
※より実施される。反応は、約1〜48時間程度で完了する。

【0023】かくして得られる化合物(3)を、引き続き化合物(4)と環化反応させることにより、目的化合物(1a)を取得できる。該環化反応は、エタノール、プロパノール、酢酸、酢酸-ベンゼン、酢酸-トルエン等の不活性溶媒中、室温〜溶媒の沸点の温度にて、約2〜12時間を要して行い得る。

【0024】

【化8】

5
【反応工程式-2】



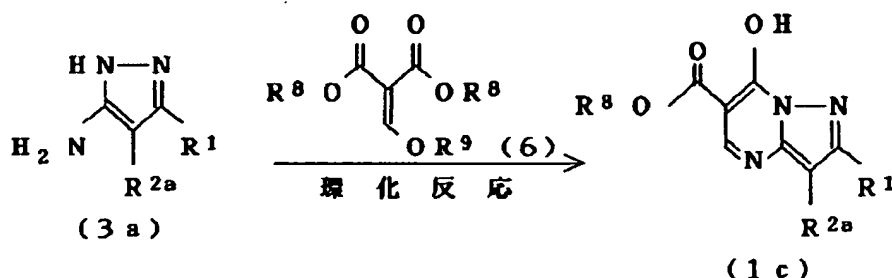
【0025】【式中R¹、R²、R^{3a}及びR^{4a}は前記に同じ。R^{6a}は低級アルキル基を示す。】上記反応工程式-2に示す化合物(3)と化合物(5)との環化反応は、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、ピリジン、ピペリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、加熱処理することにより実施される。化合物(5)の使*

【反応工程式-3】

*用量は、化合物(3)に対して通常1~2倍モル量とし、加熱条件は、一般に40~60℃で2~12時間程度とするのがよく、かくして目的化合物(1b)を得ることができる。

【0026】

【化9】



【0027】【式中R¹は前記に同じ。R^{2a}は水素原子を、R⁸及びR⁹は同一又は異なって低級アルキル基を示す。】上記反応工程式-3に示すように、化合物(3a)は、化合物(6)と環化反応を行わせることにより化合物(1c)に変換され得る。該環化反応は、酢酸、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、化合物

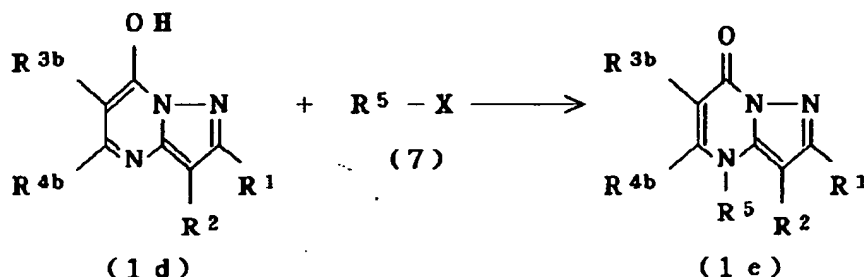
※

【反応工程式-4】

※(6)を化合物(3a)に対して1~2倍モル量用いて、80~120℃の温度条件下、3~5時間程度を要して行われる。

【0028】

【化10】



【0029】【式中R¹、R²及びR⁵は前記に同じ。R^{3b}及びR^{4b}は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基又はハロゲン原子を示すか或いは互いに結合して低級アルキレン★50

★基を形成し、Xはハロゲン原子を示す。但しR²がハロゲン置換フェニル基の場合、R^{3b}は低級アルコキシカルボニル基でないものとする。】上記反応工程式-4に示す化合物(1d)と化合物(7)との反応は、適当な不活性溶媒中、脱酸剤の存在下に実施される。該不活性溶

7

8

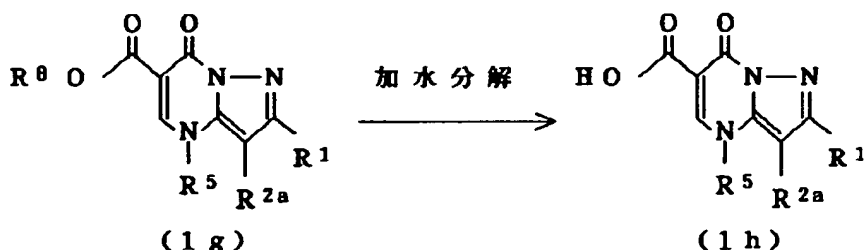
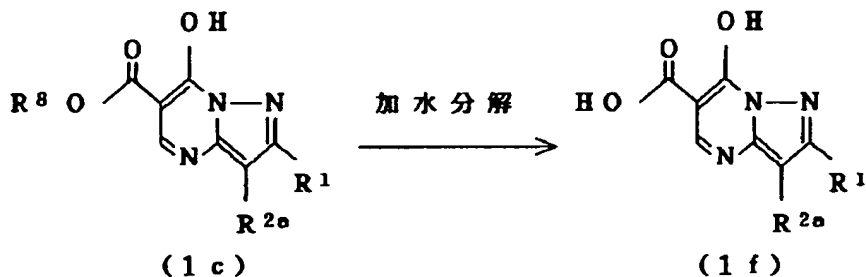
媒としては、例えばジクロロメタン、ベンゼン、アセトン、メチルエチルケトン、N、N-ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン等を例示できる。化合物(7)の使用量は、通常化合物(1d)に対して1~2倍モル量程度とするのがよい。また、脱酸剤としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、炭酸カリウム、炭酸*

【反応工程式-5】

*ナトリウム、トリエチルアミン等を好適に用いることができる。その使用量は、化合物(1d)に対して1~2倍モル量程度を採用できる。反応は、50~100℃程度の温度条件下に3~12時間程度で完結し、かくして化合物(1e)を取得できる。

【0030】

【化11】



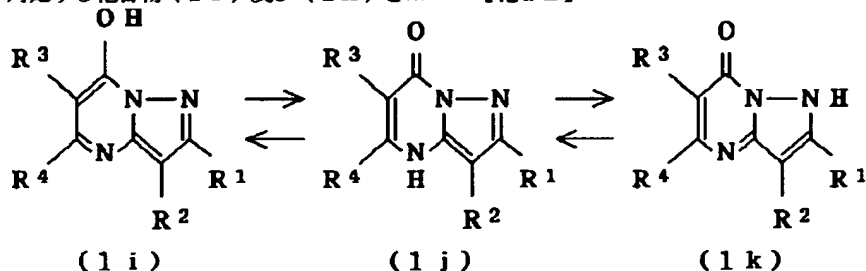
【0031】【式中R¹、R^{2a}、R⁵及びR⁸は前記に同じ。】上記反応工程式-5に示す、化合物(1c)及び化合物(1g)の加水分解反応は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等のアルカリ水溶液を用いて実施される。反応は、室温~溶媒の沸点程度の温度で1~15時間程度を要して行われ、対応する化合物(1f)及び(1h)を※

※得ることができる。

30 【0032】尚、本発明のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体のうち、下記一般式(1i)で表わされる化合物は、下式に示す(1j)及び(1k)の互変異性体として存在することも可能であり、本発明はこれらの化合物をも包含する。

【0033】

【化12】



【0034】上記各反応工程式に示した各工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0035】また、本発明化合物はこれに常法に従い適★50

★当な酸性化合物を付加反応させることにより、容易に医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、該酸付加塩は遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明はかかる酸付加塩をも包含する。上記酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びマレイン酸、フ

マール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示できる。

【0036】更に、本発明に包含されるある種の化合物は、これを常法により水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物で処理することにより、容易に医薬的に許容されるアルカリ金属塩とすることができ、該アルカリ金属塩も遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、該塩もまた本発明に包含される。

【0037】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

【0038】

【実施例1】7-ヒドロキシ-5-メチル-2-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

イソamilアルコール360ml中に、2-シアノアセチル-1-メチルピロール36.8g及びヒドラジン水和物36.4mlを加え、120℃で48時間加熱撹拌した。その後、溶媒を留去して放冷し、残渣に酢酸エチル及びジエチルエーテルを加えた。生じた結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、5-アミノ-3-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾールの黄色結晶30.3gを得た。

【0039】上記で得られた結晶3.2g及びアセト酢酸エチル2.7gを酢酸30ml中に加え、90℃で12時間加熱撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣にエタノール及びジエチルエーテルを加え、生じた結晶を濾取した。これを更にクロロホルム-メタノール-ジエチルエーテルから再結晶して、目的化合物の淡黄色結晶4.2gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

【0040】

【実施例2~21】実施例1と同様にして、第1表に示す各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0041】

【実施例22】5,7-ジメチル-2-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

エタノール50ml中に、5-アミノ-3-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾール(実施例1参照)5.4g、アセチルアセトン4.0g及びピペリジン4滴を加え、12時間加熱還流した。放冷後、反応液を水中に注ぎ込み、析出した結晶を濾取した。これを更にクロロホルム-ジエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して、目的化合物の黄色結晶6.3gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

【0042】

【実施例23~25】実施例22と同様にして、第1表

に示す各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表に併記する。

【0043】

【実施例26】6-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-2-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾロ

[1,5-a]ピリミジンの製造

5-アミノ-3-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾール(実施例1参照)8.1g及びジエチルエトキシメチレンマロネート12.8gを酢酸100mlに溶かし、100℃で12時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて析出した結晶を濾取し、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して目的化合物の緑色結晶10.6gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表に記載する。

【0044】

【実施例27】ナトリウム・5-メチル-2-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オレートの製造

メタノール20ml中に水酸化ナトリウム175mgを加え、数分間還流した。そこに、実施例1で得られた化合物の1gを加え、5分間加熱還流した。反応液を濾過して不純物を濾別し、濾液を濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えた。生じた結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して目的化合物0.99gを得た。

【0045】

【実施例28】4,7-ジヒドロ-4-エチル-2-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オンの製造

実施例2で得られた化合物7.0g、無水炭酸カリウム6.2g及び臭化エチル4.9gをDMF100ml中に加え、60℃で1時間加熱撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)で精製し、更にクロロホルム-ジエチルエーテルより再結晶して目的化合物6.1gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第2表に記載する。

【0046】

【実施例29~41】実施例28と同様にして、第2表に示す各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第2表に併記する。

【0047】

【実施例42】6-カルボキシ-4,7-ジヒドロ-4-メチル-2-[2-(1-メチル)ピロリル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オンの製造実施例37で得られた化合物1.0gのエタノール(20ml)懸濁液に、5%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、1時間加熱還流した。放冷後、希塩酸を加えて酸性とし、析出した結晶を濾取し、これをエタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄後、更にクロロホルム-メタノ

ールより再結晶して目的化合物の黄色結晶0.33gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第2表に記載する。
*【0048】








【表1】

*
第 1 表

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ : PPM)
1		H	H	CH ₃	OH	280 以上 (分解)	2.29 (3H, s)、3.95 (3H, s) 5.57 (1H, s)、6.07 (1H, m) 6.27 (1H, s)、6.59 (1H, m) 6.87 (1H, m)、12.2 (1H, brs) (DMSO-d ₆)
2		H	H	H	OH	240 (分解)	3.95 (3H, s)、5.67 (1H, d, J=7.2)、6.08 (1H, m) 6.35 (1H, s)、6.58 (1H, m) 6.87 (1H, m)、7.82 (1H, d, J=7.2) (DMSO-d ₆)
3		H	H	C ₂ H ₅	OH	268-270 (分解)	1.27 (3H, t, J=7.4)、2.70 (2H, q, J=7.4)、3.70 (3H, s) 5.71 (1H, s)、6.06 (1H, m) 6.25 (1H, s)、6.40 (1H, m) 6.57 (1H, m)、12.2 (1H, brs) (CDCl ₃)
4		H	H	-CH(CH ₃) ₂	OH	240-245 (分解)	1.26 (6H, d, J=6.9)、2.84 (1H, hept, J=6.9)、3.94 (3H, s) 5.59 (1H, s)、6.08 (1H, m) 6.27 (1H, s)、6.58 (1H, m) 6.87 (1H, m) (DMSO-d ₆)
5		H	H		OH	282-283 (分解)	0.9-1.0 (2H, m)、1.0-1.1 (2H, m)、1.9-2.0 (1H, m) 3.94 (3H, s)、5.40 (1H, s) 6.07 (1H, m)、6.23 (1H, s) 6.57 (1H, m)、6.86 (1H, m) 12.1 (1H, brs) (DMSO-d ₆)
6		H	H	C ₄ H ₉	OH	176-178	0.83 (3H, t, J=7.4)、1.2-1.4 (2H, m)、1.65 (2H, m)、2.65 (2H, t, J=7.6)、3.69 (3H, s) 5.69 (1H, s)、6.06 (1H, m) 6.30 (1H, s)、6.41 (1H, m) 6.57 (1H, m)、12.5 (1H, brs) (CDCl ₃)

【0049】








※ ※【表2】

13						14	
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ : PPM)
7		H	CH ₃	CH ₃	OH	280 以下 (分解)	1.96 (3H, s)、2.29 (3H, s) 3.95 (3H, s)、6.07 (1H, m) 6.20 (1H, s)、6.57 (1H, m) 6.86 (1H, m)、12.0 (1H, brs) (DMSO-d ₆)
8		H	Cl	CH ₃	OH	300 以下 (分解)	2.43 (3H, s)、3.96 (3H, s) 6.08 (1H, m)、6.34 (1H, s) 6.63 (1H, m)、6.89 (1H, m) 12.7 (1H, brs) (DMSO-d ₆)
9		H	H		OH	280 以下 (分解)	3.98 (3H, s)、6.07 (1H, s) 6.10 (1H, m)、6.37 (1H, s) 6.63 (1H, m)、6.90 (1H, m) 7.5-7.6 (3H, m) 7.8-7.9 (2H, m) 12.5 (1H, brs) (DMSO-d ₆)
10		H	-C ₃ H ₆ -		OH	280 以下 (分解)	2.08 (2H, quint, J=7.4) 2.68 (2H, t, J=7.4) 2.91 (2H, t, J=7.4) 3.95 (3H, s)、6.06 (1H, m) 6.27 (1H, s)、6.56 (1H, m) 6.86 (1H, m)、12.4 (1H, brs) (DMSO-d ₆)
11		H	-C ₄ H ₈ -		OH	280 以下 (分解)	1.6-1.8 (4H, m) 2.4-2.5 (2H, m) 2.6-2.7 (2H, m) 3.95 (3H, s)、6.07 (1H, m) 6.18 (1H, s)、6.57 (1H, m) 6.86 (1H, m)、11.9 (1H, brs) (DMSO-d ₆)
12		H	H	CH ₃	OH	300 以下	2.32 (3H, s)、5.65 (1H, s) 6.62 (1H, s)、7.42 (1H, ddd, J=7.7, 4.8, 1.1) 7.92 (1H, td, J=7.7, 1.8) 8.13 (1H, dt, J=7.7, 1.1) 8.66 (1H, ddd, J=4.8, 1.8, 1.1) (DMSO-d ₆)

【0050】








* * 【表3】

15
16

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ : PPM)
13		H	H	CH ₃	OH	265-266	2.21 (3H, s)、5.45 (1H, s) 6.52 (1H, s)、7.44 (1H, ddd, J=7.9, 4.8, 0.8)、8.33 (1H, ddd, J=7.9, 2.2, 1.7) 8.54 (1H, dd, J=4.8, 1.7) 9.19 (1H, dd, J=2.2, 0.8) (DMSO-d ₆)
14		H	H	CH ₃	OH	300 以上	2.33 (3H, s)、5.67 (1H, s) 6.76 (1H, s) 7.95 (2H, dd, J=4.5, 1.7) 8.68 (2H, dd, J=4.5, 1.7) (DMSO-d ₆)
15		H	-C ₃ H ₅ -		OH	300 以上	2.08 (2H, quint, J=7.4) 2.71 (2H, t, J=7.4) 2.92 (2H, t, J=7.4) 6.74 (1H, s) 7.93 (2H, dd, J=4.5, 1.7) 8.65 (2H, dd, J=4.5, 1.7) (DMSO-d ₆)
16		H	H	CH ₃	OH	280 以上	2.33 (3H, s)、5.69 (1H, s) 6.67 (1H, s)、 8.68 (1H, d, J=2.5) 8.74 (1H, dd, J=2.5, 1.5) 9.31 (1H, d, J=1.5) (DMSO-d ₆)
17		H	Cl	CH ₃	OH	300 以上	2.47 (3H, s)、6.83 (1H, s) 7.96 (2H, d, J=6.2) 8.68 (2H, d, J=6.2) (DMSO-d ₆)
18		H	H	CF ₃	OH	300 以上	5.80 (1H, s)、6.83 (1H, s) 7.97 (2H, d, J=5.9) 8.63 (2H, d, J=5.9) (DMSO-d ₆)
19		H	H	CH ₃	OH	280 以上	2.30 (3H, s)、5.61 (1H, s) 6.35 (1H, s) 6.64 (1H, dd, J=3.3, 1.8) 7.00 (1H, dd, J=3.3, 0.7) 7.82 (1H, dd, J=1.8, 0.7) (DMSO-d ₆)



【0051】

* * 【表4】

17						18	
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ : PPM)
20		H	H	CH ₃	OH	275 以上 (分解)	2.30 (3H, s)、5.60 (1H, s) 6.49 (1H, s) 7.15 (1H, dd, J=4.9, 3.6) 7.60 (1H, dd, J=4.9, 1.1) 7.67 (1H, dd, J=3.6, 1.1) [DMSO-d ₆]
21			H	CH ₃	OH	300 以上	2.31 (3H, s)、5.70 (1H, s) 7.2 (2H, m) 7.3-7.4 (3H, m) 7.8-7.9 (2H, m) 8.4 (1H, m)、11.9 (1H, brs) [DMSO-d ₆]
22		H	H	CH ₃	CH ₃	118-119	2.48 (3H, s)、2.68 (3H, s) 3.97 (3H, s)、6.09 (1H, m) 6.61 (1H, m)、6.73 (1H, s) 6.81 (1H, s)、6.89 (1H, m) [DMSO-d ₆]
23		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	168-169	2.25 (3H, s)、2.49 (3H, s) 2.72 (3H, s)、3.97 (3H, s) 6.08 (1H, m)、6.58 (1H, m) 6.67 (1H, s)、6.87 (1H, m) [DMSO-d ₆]
24		H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	128-130	1.14 (3H, t, J=7.0) 2.54 (3H, s) 2.70 (2H, q, J=7.0) 2.73 (3H, s)、3.97 (3H, s) 6.08 (1H, m)、6.58 (1H, m) 6.68 (1H, s)、6.87 (1H, m) [DMSO-d ₆]
25		H	C ₁	CH ₃	CH ₃	135-137	2.58 (3H, s)、2.84 (3H, s) 3.98 (3H, s)、6.10 (1H, m) 6.66 (1H, m)、6.84 (1H, s) 6.91 (1H, m) [DMSO-d ₆]

【0052】

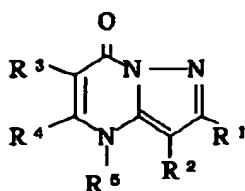
* * 【表5】

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ : PPM)
26		H	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	OH	290 以上 (分解)	1.29 (3H, t, J=7.2) 3.96 (3H, s) 4.23 (3H, q, J=7.2) 6.09 (1H, m)、6.48 (1H, s) 6.62 (1H, m)、6.89 (1H, m) 8.53 (1H, s) [DMSO-d ₆]
27		H	H	CH ₃	ONa	260 (分解)	2.23 (3H, s)、3.90 (3H, s) 5.42 (1H, s)、6.09 (1H, m) 6.12 (1H, s)、6.52 (1H, m) 6.85 (1H, m) [DMSO-d ₆]

【0053】

* * 【表6】






第 2 表



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点(°C)	¹ H-NMR (δ: PPM)
28		H	H	H	C ₂ H ₅	154-155	1.37 (3H, t, J=7.2) 3.97 (3H, s) 4.09 (2H, q, J=7.2) 5.75 (1H, d, J=7.5) 6.10 (1H, m)、6.61 (1H, m) 6.68 (1H, s)、6.90 (1H, m) 7.91 (1H, d, J=7.5) [DMSO-d ₆]
29		H	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	190-192	1.32 (3H, t, J=7.2) 2.10 (2H, quartet, J=7.4) 2.74 (2H, t, J=7.4) 3.07 (2H, t, J=7.4) 3.96 (3H, s) 4.05 (2H, q, J=7.2) 6.08 (1H, m)、6.57 (1H, m) 6.61 (1H, s)、6.87 (1H, m) [DMSO-d ₆]
30		H	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	171-173	1.30 (3H, t, J=7.1) 1.6-1.9 (4H, m) 2.4-2.5 (2H, m) 2.7-2.8 (2H, m) 3.96 (3H, s) 4.09 (2H, q, J=7.1) 6.09 (1H, m)、6.56 (1H, s) 6.59 (1H, m)、6.88 (1H, m) [DMSO-d ₆]
31		H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	174-177	1.31 (3H, t, J=7.1) 2.41 (3H, s)、3.96 (3H, s) 4.10 (2H, q, J=7.1) 5.72 (1H, s)、6.09 (1H, m) 6.60 (1H, m)、6.66 (1H, s) 6.89 (1H, m) [DMSO-d ₆]





【0054】

* * 【表7】

21						22	
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点(℃)	¹ H-NMR (δ : PPM)
32		H	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	168-170	2.58 (3H, s)、4.04 (3H, s) 4.12 (3H, s)、5.87 (1H, s) 6.18 (1H, m)、6.60 (1H, m) 6.70 (1H, s)、6.75 (1H, m) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
33		H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	201-202	1.46 (3H, t, J=7.3) 2.42 (3H, s) 4.09 (2H, q, J=7.3) 5.78 (1H, s)、6.79 (1H, s) 7.30 (1H, ddd, J=7.5, 4.8, 1.1) 7.79 (1H, td, J=7.5, 1.7) 8.43 (1H, dt, J=7.5, 1.1) 8.65 (1H, ddd, J=4.8, 1.7, 1.1) [CDCl ₃]
34		H	C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	280-282 (分解)	1.45 (3H, t, J=7.3) 2.20 (2H, quint, J=7.7) 2.94 (2H, t, J=7.7) 2.97 (2H, t, J=7.7) 4.02 (2H, q, J=7.3) 6.36 (1H, s) 7.87 (2H, dd, J=4.5, 1.7) 8.67 (2H, dd, J=4.5, 1.7) [DMSO-d ₆]
35		H	H	H	CH ₃	175-178	3.70 (3H, s)、3.97 (3H, s) 5.73 (1H, d, J=7.5) 6.10 (1H, m)、6.59 (1H, s) 6.60 (1H, m)、6.89 (1H, m) 7.84 (1H, d, J=7.5) [DMSO-d ₆]
36		H	H	H	C ₃ H ₇	165-166	0.90 (3H, t, J=7.4) 1.80 (2H, m)、3.97 (3H, s) 4.02 (2H, t, J=6.9) 5.74 (1H, d, J=7.7) 6.10 (1H, m)、6.61 (1H, m) 6.70 (1H, s)、6.89 (1H, m) 7.90 (1H, d, J=7.7) [DMSO-d ₆]

【0055】


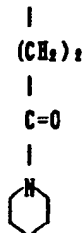

40【表8】

23						24	
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点(°C)	¹ H-NMR (δ: PPM)
37		H	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃	222-224 (分解)	1. 29 (3H, t, J=7.1) 3. 82 (3H, s)、3. 97 (3H, s) 4. 24 (2H, q, J=7.1) 6. 10 (1H, m)、6. 63 (1H, m) 6. 75 (1H, s)、6. 91 (1H, m) 8. 63 (1H, s) (DMSO-d ₆)
38		H	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₇	166-167	0. 92 (3H, t, J=7.4) 1. 30 (3H, t, J=6.9) 1. 83 (2H, m)、3. 97 (3H, s) 4. 16 (2H, t, J=6.9) 4. 25 (2H, q, J=6.9) 6. 11 (1H, m)、6. 64 (1H, m) 6. 87 (1H, s)、6. 91 (1H, m) 8. 66 (1H, s) (DMSO-d ₆)
39		H	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	175-178	1. 30 (3H, t, J=7.1) 1. 41 (3H, t, J=7.1) 3. 97 (3H, s) 4. 23 (2H, q, J=7.1) 4. 25 (2H, q, J=7.1) 6. 11 (1H, m)、6. 64 (1H, m) 6. 84 (1H, s)、6. 91 (1H, m) 8. 67 (1H, s) (DMSO-d ₆)
40		H	H	H	$\begin{array}{c} \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{C=O} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	86-87	1. 3-1. 5 (2H, m) 1. 6-1. 8 (2H, m) 1. 8-2. 0 (2H, m) 2. 32 (2H, t, J=7.0) 2. 95 (3H, s)、2. 98 (3H, s) 3. 96 (2H, t, J=7.0) 4. 09 (3H, s) 5. 85 (1H, d, J=7.4) 6. 17 (1H, s)、6. 18 (1H, m) 6. 58 (1H, m)、6. 74 (1H, m) 7. 32 (1H, d, J=7.4) (CDCl ₃)

【0056】

* * 【表9】

25

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ : PPM)
41		H	H	H		油 状	1. 4-1. 7 (6H, m) 2. 84 (2H, t, J=5. 9) 3. 30 (2H, t, J=5. 4) 3. 54 (2H, t, J=5. 4) 4. 09 (3H, s) 4. 33 (2H, t, J=5. 9) 5. 82 (1H, d, J=7. 8) 6. 16 (1H, s)、6. 18 (1H, m) 6. 57 (1H, m)、6. 74 (1H, m) 7. 61 (1H, d, J=7. 8) [CDCl ₃]
42		H	-CO ₂ H	H	CH ₃	260 以上 (分解)	3. 87 (3H, s)、3. 99 (3H, s) 6. 12 (1H, m)、6. 70 (1H, m) 6. 89 (1H, s)、6. 95 (1H, m) 8. 80 (1H, s)、12. 8 (1H, br s) [DMSO-d ₆]

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

A 61 K 31/505

識別記号

ABG

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72)発明者 橋本 謹治

徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の

8